ITEM 215 : PATHOLOGIE DU FER

Physiologie

- Fer physiologique : **ferreux** (Fe^{2+}) et **ferrique** (Fe^{3+})
- Rôles du fer : - **Transport de l'oxygène** par **l'hémoglobine**
  - **Réaction d'oxydoréduction** de la **chaîne respiratoire mitochondriale**
  - **Protection contre le stress oxydatif**

Apports

- Apports alimentaires : **10 à 15 mg/j**, principalement sous forme non héminique (**60%** du fer absorbé)
- Absorption duodénale = **10%** : - **Héminique** (viandes, poissons) : biodisponibilité de 25%
  - **Non héminique** (végétaux, laits, œufs, viande) : biodisponibilité de 1 à 5%
- Exportation dans la circulation : par la **ferroportine**, régulée par l'**hepcidine**
- **Hepcidine** : - **Synthèse hépatique** et par les **macrophages** et **PNN**
  - Régulé selon le stock de fer de l'organisme : ↗ si surcharge ou inflammation et ↘ si carence
  - Fixation à la ferroportine : **blocage de l'exportation de fer duodénale** et **macrophagique**

Stockage et transport

- **Transferrine** : transport du fer dans le plasma et les liquides extracellulaires (fixe 2 atomes/molécule)
- **Récepteur de la transferrine** : fixe la transferrine et l'internalise dans la cellule, présent sur les cellules dont le métabolisme nécessite du fer
- **Ferritine** : stockage du fer dans les tissus sous forme biodisponible (0 à 1 g), essentiellement dans le **foie**, la **moelle osseuse** et la **rate** = indicateur des réserves de fer

Perte

- Physiologique : **desquamation** (± 1 mg/j) ➝ compensé par l'apport alimentaire

Exploration

Ferritine

= Examen de 1ère intention pour évaluer le stock en fer :
- Diminuée : **carence en fer**
- Elevée : - **Excès de fer**
  - **Lyse cellulaire** : hépatique, musculaire, syndrome d'activation macrophagique
  - **Syndrome inflammatoire**
  - **Consommation excessive d'alcool**
  - **Syndrome métabolique**
  - **Hyperthyroïdie**

Coefficient de saturation de la transferrine

CST = fer sérique/transferrine : reflète l'activité de transport de fer aux cellules
- Elévation précoce en cas de **surcharge en fer** (avant la ferritine)
➝ Ne permet pas de quantifier la surcharge
- Autre cause d'élévation : **insuffisance hépato-cellulaire**, **syndrome néphrotique**, **inflammation**
- Importances variations circadiennes (maximale le matin) ou d'un jour à l'autre : dosage répété

Fer sérique

= Peu d'intérêt isolément : variations importantes

Récepteur soluble de la transferrine

= Marqueur d'avidité des précurseurs érythrocytaires pour le fer :
- Augmenté en cas de **carence en fer**, **indépendamment du statut inflammatoire**
➝ Examen de 2nd intention pour le diagnostic de carence en fer en contexte inflammatoire

	Normes	Carence en fer	Excès de fer	Inflammation
Ferritine	H : **75 à 300** µg/L F : **20 à 180** µg/L	↘	↗	**N ou ↗**
CST	**20 à 45%**	↘	↗	**N ou ↘**
Fer sérique	**12 à 30** µmol/L	↘	↗	↘
Transferrine	**2,2 à 4** g/L	↗	↘	↗
Récepteur soluble de la transferrine		↗	↘	**N**

➝ Dosage le matin à 8-9h, à jeun

CARENCE MARTIALE

Carence martiale = 1ère cause d'anémie dans le monde, touche surtout les enfants et les femmes en période d'activité génitale
- **Carence absolue** = ↘ du stock de fer tissulaire (ferritine sérique abaissée < 15-20 ng/ml) : **insuffisance d'apport**, **augmentation de l'utilisation** et/ou **pertes sanguines anormales**
- **Carence fonctionnelle** = défaillance de la mobilisation du fer vers le pool circulant (ferritine sérique normale, CST ↘ < 20%, hepcidine ↗ dans les urines) : **état inflammatoire chronique**, **majoration des besoins** (↗ EPO)

Diagnostic

Carence martiale sans anémie

= **Ferritine basse** avec **taux d'Hb normal** : situation très fréquente, en particulier chez la femme jeune
- **Asthénie, baisse des performances intellectuelles, fatigabilité musculaire**
→ Supplémentation martiale efficace, même en l'absence d'anémie
→ En cas de syndrome inflammatoire : carence martiale associée si **ferritine < 100**

Anémie par carence martiale

- **Syndrome anémique** : pâleur, asthénie, mauvaise tolérance à l'effort, dyspnée d'effort
- **Anémie** classiquement **microcytaire (VGM < 80 fL), hypochrome (CCMH < 32 g/dL), arégénérative (réticulocytes <120 G/L)**
- **Thrombocytose** fréquemment associée
- Nombre de leucocytes et formule leucocytaire normaux

Signes cliniques de carence martiale

- **Alopécie non cicatricielle** (sans perte de follicule pileux)
- **Anomalies unguéales** : **koïlonychie** (striés en cupules), **ongles fins, cassants, mous**
- **Rhagade/perlèche** : fissuration des commissures labiales
- **Glossite** : langue rouge et lisse par atrophie des papilles linguales
- **Syndrome des jambes sans repos**
- **Syndrome de Plummer-Vinson** : **dysphagie** avec **anneau œsophagien**

DD

- Anémie microcytaire : **anémie inflammatoire, thalassémie hétérozygote**, **saturnisme** (rare)

Bio

- **Ferritine** en 1ère intention : affirme le diagnostic si abaissée
- En 2nd intention (inflammation, IRC, ferritine non contributive) : **CST, transferrine, fer sérique**

Etiologie

Pertes sanguines

Cause gynécologique

= **Métrorragie** et/ou **ménorragie** : 1ère cause chez la femme en période génitale ++
- Favorisé par : **fibrome utérin, cancer vaginal** ou **utérin, DIU**…

Cause digestive

Œsophage	Estomac-Duodénum
- **Œsophagite** - **Cancer œsophagien** - Erosions intra-herniaires - Ulcère de Barret - Varices œsophagiennes	- **Erosion gastrique médicamenteuse** - **Ulcère gastrique** ou **duodénal** - **Cancer gastrique** - Gastrite alcoolique - Ectasies vasculaires antrales - Polype gastrique, duodénal ou ampullaire - Ulcère anastomotique après gastrectomie
Intestin grêle	**Colon-Rectum-Anus**
- **Ulcération médicamenteuse** (AINS ++) - **Tumeur bénigne** ou **maligne** - **Lymphome** - **Angiodysplasie** - **Maladie de Crohn** - Grêle radique - Parasitose : ankylostomiase - Diverticule de Meckel	- **Cancer colorectal** - **Angiodysplasie** - **Recto-colite hémorragique** - **Maladie de Crohn** - Polype colique - Colite radique - Hémangiome - **Maladie hémorroïdaire**

↗ Besoins

- **Enfant, adolescent**
- **Grossesse**
- **Sportif d'endurance**

↘ Apports

- Carence d'apport : - **Mauvaise alimentation** : carence en fer héminique ou non héminique
  - **Consommation excessive de thé**
  - **Régime végétarien strict**
  - **Anorexie**
  - **Pica**
- **Malabsorption** : **maladie cœliaque, MICI, maladie inflammatoire, néoplasie, interaction alimentaire** ou **médicamenteuse, achlorhydrie, gastrectomie, court-circuit duodénojéjunal**

<table>
<tr><td></td><td>Causes rares</td><td colspan="3">- Hémodialyse
- Sclérodermie systémique avec atteinte digestive sévère
- Maladie de Rendu-Osler (épistaxis récidivant)
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Syndrome de Lasthénie de Ferjol (trouble psychiatrique factice)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Bilan étiologique</td><td>Examen gynécologique</td><td colspan="3">- Ménorragies et/ou métrorragies
- Mise en évidence de lésion génitale (rare en l'absence de signes cliniques)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Exploration digestive</td><td colspan="3">- Examen clinique : signes digestifs, rectorragie/méléna, TR</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Endoscopie digestive</td><td colspan="2">= Endoscopie œsogastroduodénale + coloscopie totale
- Biopsie duodénale systématique : recherche d'atrophie villositaire
- Biopsie gastrique (antrale et fundique) recommandée : recherche de gastrite atrophique</td></tr>
<tr><td>Indication</td><td>- Systématique chez l'homme ou la femme ménopausée
- Femme non ménopausée :
. Symptômes gastro-intestinaux
. Antécédents familiaux de cancer colorectal
. Amaigrissement inexpliqué
. Non correction/rechute rapide après supplémentation
. Femme > 40 ans si hémoglobine < 10
→ L'endoscopie œsogastroduodénale peut être réalisée seule en 1ère pour permettre d'éviter une coloscopie en cas d'anomalie chez le sujet jeune < 50 ans</td></tr>
<tr><td>Interprétation</td><td>- Ne peuvent être retenus comme cause :
. Hernie hiatale en l'absence d'érosion
. Polype colique non ulcéré < 15 mm
- La responsabilité d'une maladie hémorroïdaire ne peut être retenue qu'après avoir éliminé formellement une autre lésion digestive</td></tr>
<tr><td>En 2nde intention</td><td colspan="2">= Recherche d'une cause située au niveau de l'intestin grêle
- Vidéocapsule endoscopique
- Entéroscopie (n'explore pas tout l'intestin grêle)
- Entéro-scanner ou entéro-IRM
- Scintigraphie au pertechnétate-99m : recherche d'un diverticule de Meckel</td></tr>
<tr><td rowspan="3">TTT</td><td>Supplémentation ferrique orale</td><td colspan="3">= Sulfate de fer : 100 à 200 mg/jour, prise en dehors des repas
- Nécessite une prise prolongée ≥ 3 mois
- EI : intolérance digestive dans 25% des cas (nausée, épigastralgie, vomissement, constipation, diarrhée, douleur abdominale), coloration noire des selles</td></tr>
<tr><td>Supplémentation parentérale</td><td colspan="3">= IV ou IM : seulement en cas d'intolérance digestive, d'inefficacité du traitement orale ou de carence martiale profonde</td></tr>
<tr><td>Efficacité</td><td colspan="3">- Régression des signes cliniques
- Normalisation de la NFS à 1 mois et en fin de traitement, et de la ferritine en fin de traitement</td></tr>
</table>

HEMOCHROMATOSE HEREDITAIRE

= Maladie autosomique récessive par mutation homozygote du **gène HFE** : **mutation C282Y** (90%) ou mutation **H63D**, **S65C**…
- Maladie génétique la plus fréquente en France (prévalence = **1/300**), pénétrance incomplète (10-50%), d'expression variable
- Mécanisme : **disparition de l'hepcidine** ➙ absence d'inhibition de la ferroportine ➙ absorption duodénale excessive de fer
- Autres facteurs influençant : **sexe**, **génétique**, **vitamine C, virus à tropisme hépatique, alcool, autres facteurs génétiques**

➙ La mutation H63D est moins pathologique : - Absence d'hémochromatose en cas d'homozygotie H63D
- Hémochromatose moins grave en cas d'hétérozygotie composite H63D/C282Y

Manifestations cliniques

➙ Manifestation chez l'homme entre 40 et 50 ans et chez la femme ménopausée (retardées par les règles)

Signes généraux

- **Asthénie ++** : à l'emporte-pièce au début, puis permanente, parfois intense
- **Amaigrissement**

Signes cutanés

- **Mélanodermie** = hyperpigmentation gris-verdâtre par ↗ sécrétion de mélanine : **90%** des cas, tardive
- Troubles de phanères : **déformation unguéale, dépilation, cheveux fins et cassants**

Articulaire (souvent révélatrice)

- **Arthralgie chronique inflammatoire** : surtout des 2e et 3e rayons (signe de la « poignée de main douloureuse »), ou des grosses articulations (poignet, hanche, genou, épaule)
- **Lésions ostéoarticulaires** graves : - **Arthropathie sous-chondrale** : micro géodes, condensation
  - **Pincement de l'interligne articulaire**
  - **Chondrocalcinose**
  - **Déminéralisation osseuse**
- **Ostéoporose**

Hépatique (95%)

- **Cytolyse hépatique** : modérée **(**transaminases < 3N) prédominante sur les ALAT
- **Hépatomégalie**, parfois marquée
- **Cirrhose** : responsable de 90% des décès par hémochromatose (ferritinémie > 100ng/mL, thrombopénie < 1500000 mm^3 et cytolyse > 2N)
- **Carcinome hépato-cellulaire** : dans 10% des cirrhoses secondaires à une hémochromatose

Pancréatique

- **Diabète** : tardif, chez 40 à 60% des patients avec hémochromatose, souvent insulinorequérant

Troubles sexuels

= **Hypogonadisme hypogonadotrope** par accumulation de fer dans l'antéhypophyse :
- **Aménorrhée, ménopause précoce**
- **Troubles de l'érection, atrophie testiculaire**
- **Baisse de la libido**

Cardiaque

= Plus rare : selon l'importance des dépôts de fer dans le myocarde
- **Troubles du rythme** : **AC/FA**, **mort subite**…
- **Cardiomyopathie dilatée**

Thyroïde

- **Hypothyroïdie**

Bilan complémentaire

Diagnostic

- **Coefficient de saturation de la transferrine > 50-60%** = marqueur le plus sensible et le plus spécifique
➙ Un CST < 45% élimine le diagnostic d'hémochromatose
- **Ferritinémie** : très élevée (sauf chez la femme en période d'activité génitale ou le donneur de sang régulier)
- **Recherche de mutation C282Y** et **H63D du gène HFE** : indiquée si CST > 50M% chez la femme et 50% chez l'homme

➙ Patient **homozygote C282Y** ou **hétérozygote composite C282Y/H63D** : diagnostic établi
➙ Recherche de mutation **négative** ou **hétérozygote** :
- Ferritine normale : rechercher une autre cause
- Ferritine élevée :
  . **Tests génétiques de 2nd intention**
  . **Biopsie hépatique**

Bilan

= Seulement en cas d'élévation de la ferritinémie (stade ≥ 2) :
- Bilan systématique : **glycémie à jeun, transaminase, échographie hépatique**
- Selon contexte : **Rx, écho cardiaque** (si stade ≥ 3 ou 4)**, testostéronémie, ostéodensitométrie**
- Si ferritine > 1000 : **IRM hépatique** (mesure de la charge en fer par l'hyposignal du parenchyme hépatique)
- **Biopsie hépatique** si suspicion de fibrose, cirrhose ou CHC (hépatomégalie, ferritine > 1000, ↗ ASAT) : **surcharge ferrique en coloration de Perls**, de distribution hépatocytaire, à prédominance péri-portale

<table>
<tr><td></td><td>Dépistage familial</td><td>= Chez les apparentés au 1er degré > 25 ans
- Bilan martial (CST, ferritine) : - Anormal : test génétique ➝ bilan martial tous les 3 ans si positif
- Normal : surveillance</td></tr>
<tr><td>Stades</td><td colspan="2">- Stade 0 : hémochromatose asymptomatique sur les plans clinique et biologique (CST < 45%, ferritine normale)
- Stade 1 : ↗ CST > 45% sans élévation de la ferritinémie
- Stade 2 : ↗ CST > 45% et ↗ ferritinémie sans expression clinique ou biologique d'atteinte ➝ bilan
- Stade 3 = atteinte ne compromettant pas le pronostic vital : asthénie, impuissance, arthropathie, diabète, hépatopathie non cirrhotique, trouble du rythme cardiaque, mélanodermie
- Stade 4 = atteinte compromettant le pronostic vital : cirrhose, CHC, diabète insulinorequérant, insuffisance cardiaque</td></tr>
<tr><td rowspan="4">TTT</td><td colspan="2">➝ Indiqué dès le stade 2 = ferritine > 300 ng/ml chez l'homme ou > 200 ng/ml chez la femme
➝ Les douleurs articulaires et le diabète disparaissent difficilement sous traitement</td></tr>
<tr><td>Saignée</td><td>- Phase d'attaque : saignée hebdomadaire de 400-500 mL (< 550 ml) pendant 1 à 2 ans
- Phase d'entretien = à vie : saignée tous les 2 à 4 mois
- Objectifs : - Efficacité évaluée sur la ferritinémie (toute les 2 saignées) : cible = ferritinémie < 50 ng/ml
- Tolérance évalué sur le taux d'Hb (8 jours après chaque saignée) : arrêt si Hb < 11 g/dl
- CI : - Permanente : anémie sidéroblastique, thalassémie majeure, cardiopathie sévère (d'autre cause)
- Temporaire : TAS < 100 mmHg, Hb < 11, FC > 100/min ou < 50/min, grossesse, AOMI sévère
- Chez le patient fragile (âgé, β-bloquant) : compensation isovolémique par NaCl
- Peuvent être réalisée à domicile : après ≥ 5 saignées en milieu hospitalier, sous contrôle infirmier</td></tr>
<tr><td>Alternative</td><td>- Chélateur du fer = déféroxamine (IV), déféripronе ou déférasirox (oral) : utilisé en cas de contre-indication aux saignées (anémie, non-faisabilité de la soustraction veineuse)
- Erythro-aphérèse (prélèvement isolé des GR pour éliminer leur contenu en fer) : efficace, mais nécessite un appareillage complexe et non remboursé</td></tr>
<tr><td>Mesures associées</td><td>- RHD : sevrage alcoolique complet, éviter la vitamine C, favoriser la consommation de thé vert
- Vaccination hépatite B
- TTT symptomatique des complications : diabète, insuffisance cardiaque…
- Transplantation hépatique : seul traitement efficace au stade de cirrhose décompensée
➝ Aucune indication de supplémentation en folates ou de régime appauvri en fer</td></tr>
<tr><td>Suivi</td><td colspan="2">- Stade 0 (dans le cadre d'un dépistage familial) : clinique + CST/ferritinémie tous les 3 ans
- Stade 1 : clinique + CST/ferritinémie tous les ans
- Stade 2 à 4 : contrôle mensuel de la ferritinémie en phase d'induction, puis toutes les 2 saignées, NFS à 1 semaine avant chaque saignée, bilan et suivi des complications
➝ En cas de désaturation en fer obtenue avant l'installation d'une cirrhose, la survie rejoint la population générale</td></tr>
</table>

AUTRES CAUSES DE SURCHARGE EN FER

<table>
<tr><td colspan="2">Héréditaire</td><td colspan="2">= Non lié à une mutation du gène HFE (très rare < 5%) :
- Hémochromatose de type II (mutation hepcidine ou hémojuvéline) : transmission récessive, hémochromatose juvénile (sujet < 30 ans), pénétrance forte, sévère (surtout mutation hepcidine)
- Hémochromatose de type III (mutation du récepteur de la transferrine) : transmission récessive, exceptionnelle
- Hémochromatose de type IV (mutation ferroportine 1) : transmission dominante, CST normale</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Acquise</td><td>Maladie hépatique chronique</td><td colspan="2">- Ethylisme chronique : mécanisme multiple = par ↗ d'apport (vin surtout), par toxicité médullaire (libération de fer par destruction des hématies) et par interaction avec la production de transferrine hépatique
- Cirrhose hépatique : de toute cause</td></tr>
<tr><td>Hématologique</td><td colspan="2">= Principalement : thalassémie majeure, érythroblastopénie, dysérythropoïèse congénitale, déficit en G6PD, syndrome myélodysplasique, aplasie médullaire
- Par hyper-absorption intestinale de fer (blocage de l'hepcidine par l'érythropoïèse inadaptée ou anormale) ± apport excessif par transfusions itératives en cas d'anémie sévère
- TTT : - Saignées souvent inutilisable (anémie)
- Traité par chélateur du fer : cible de ferritine < 1000</td></tr>
<tr><td>Hépato-sidérose métabolique</td><td colspan="2">= Lié à un syndrome métabolique : cause la plus fréquente de surcharges en fer
➙ Principal diagnostic différentiel de l'hémochromatose génétique
- Ferritinémie augmentée jusqu'à 800 à 1500 ng/mL avec CST normal
- Avec ou sans surcharge ferrique (généralement modérée) : IRM hépatique
- TTT : PEC des FdRCV, perte de poids ± saignées de faibles volumes (discuté)</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="2">- Hémosidérose africaine (alimentaire)
- Acéruléoplasminémie
- Atransferrinémie congénitale</td></tr>
<tr><td colspan="2">Hyperferritinémie sans surcharge en fer</td><td colspan="2">- Syndrome inflammatoire
- Cytolyse : - Hépatopathie aiguë ou chronique
- Néoplasie solide ou hémopathie maligne
- Rhabdomyolyse
- Syndrome hémo-phagocytaire : syndrome d'activation macrophagique
- Maladie de Still</td></tr>
<tr><td rowspan="4">CAT</td><td colspan="3">➙ 4 causes dans 90% des cas d'hyperferritinémie : - Syndrome métabolique (avec ou sans surcharge en fer)
- Syndrome inflammatoire
- Cytolyse hépatique ou musculaire
- Alcoolisme chronique
➙ Hémochromatose dans uniquement < 1% des cas</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Orientation</td><td>CST normal ou bas</td><td>- Syndrome métabolique : CST normal
- Syndrome inflammatoire : CST normal ou diminué</td></tr>
<tr><td>CST élevé</td><td>- Cytolyse
- Alcoolisme chronique ou hépatopathie
- Hémochromatose</td></tr>
<tr><td>Hyperferritinémie majeure > 5000</td><td>- Sepsis sévère
- Maladie de Still
- Syndrome d'activation macrophagique</td></tr>
</table>